PENTACIS® , Trousse

NOTICE POUR L'UTILISATEUR DE LA TROUSSE

CIS bio international, member of IBA group

T0619nE
11/2008

PENTACIS®, Trousse

Composition

Principes actifs:

Diéthylènetriaminopentaacéate (DTPA)

Chlorure d'étain dihydraté

Chaque flacon permet, par addition de solution injectable de pertechnétate Tc-99m de sodium, de préparer une solution injectable de Tc-99m-DTPA.

Le produit ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Trousse de marquage pour la préparation d'une solution injectable de Tc-99m-DTPA.

Lyophilisat pour solution injectable, stérile, apyrogène, sous atmosphère d'azote, contenant:

- Diéthylènetriaminopentaacétate (DTPA) : 9,10 mg
- Chlorure d'étain dihydraté : 0,45 mg

Indications / possibilités d'emploi

- Mesure de la clairance glomérulaire et scintigraphie séquentielle.
- Scintigraphie cérébrale statique.
- Angioscintigraphie cérébrale (angiographie isotopique).

Posologie / mode d'emploi

La préparation marquée est administrée en une seule injection i.v.

Chez l'adulte, les doses administrées sont les suivantes:

Exploration rénale
74 à 150 MBq
Scintigraphies séquentielles dès la première minute suivant l'injection.
Scintigraphie statique : 1 heure après l'injection.

Exploration cérébrale

185 à 555 MBq

Scintigraphie statique : 1 heure après l'injection.

Il est recommandé de réaliser les images 3 à 5 heures après l'injection.

Angiographie isotopique

370 à 555 MBq

Scintigraphie séquentielle rapide durant la première minute suivant l'injection.

Chez l'enfant, la dose doit être ajustée au poids corporel et elle est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Activité pédiatrique (MBq)} = \frac{\text{activité adulte (MBq) x masse corporelle de l'enfant (kg)}}{70}$$

Dans certains cas, le calcul en fonction de la surface corporelle est plus approprié :

$$\text{Activité pédiatrique (MBq)} = \frac{\text{activité adulte (MBq) x surface corporelle de l'enfant } (m^2)}{1{,}73}$$

Cette activité peut aussi être calculée à partir de l'activité recommandée chez l'adulte en fonction de la masse corporelle et en tenant compte d'un facteur multiplicatif reporté dans le tableau ci-dessous alternativement:

(EANM-1990)

3 kg = 0.10	12 kg = 0.32	22 kg = 0.50	32 kg = 0.62	42 kg = 0.78	52-54 kg = 0.90
4 kg = 0.14	14 kg = 0.36	24 kg = 0.53	34 kg = 0.64	44 kg = 0.80	56-58 kg = 0.92
6 kg = 0.19	16 kg = 0.40	26 kg = 0.56	36 kg = 0.66	46 kg = 0.82	60-62 kg = 0.96
8 kg = 0.23	18 kg = 0.44	28 kg = 0.58	38 kg = 0.68	48 kg = 0.85	64-66 kg = 0.98
10 kg = 0.27	20 kg = 0.46	30 kg = 0.60	40 kg = 0.70	50 kg = 0.88	68 kg = 0.99

Chez le très jeune enfant (jusqu'à 1 an) lorsque le pentétate de technétium (^{99m}Tc) est utilisé pour la scintigraphie rénale, une activité minimale de 20 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité suffisante.

Au besoin, l'examen peut être répété après 36 à 48 heures, correspondant à 6 à 8 demi-vies de Tc-99m par rapport au premier examen.

Selon l'ICRP 80 (International Commission of Radiological Protection), les doses de radiation absorbées par les patients sont les suivantes :

^{99m}Tc-DTPA	**Fonction rénale normale** **Dose absorbée par unité d'activité administrée (en µGy/MBq)**				
Organe	**Adulte**	**15 ans**	**10 ans**	**5 ans**	**1 an**
Surrénales	1.3	1.7	2.6	3.8	7.0
Paroi vésicale	62	78	97	95	170
Surfaces osseuses	2.3	2.8	4.0	5.5	9.9
Cerveau	0.84	1.0	1.7	2.7	4.8
Seins	0.71	.090	1.3	2.1	4.0
Vésicule biliaire	1.5	2.0	3.6	4.6	6.0
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastrique	1.3	1.6	2.7	3.7	6.7
Intestin grêle	2.5	3.1	4.5	5.7	9.8
Colon	3.0	3.8	5.4	6.4	11
Paroi côlon sup.	2.1	2.7	4.0	5.4	9.0
Paroi côlon inf.	4.3	5.3	7.3	7.7	13
Coeur	1.1	1.4	2.1	3.2	5.8
Reins	3.9	4.7	6.7	9.6	17
Foie	1.2	1.5	2.4	3.5	6.3
Poumons	0.99	1.3	1.9	2.9	5.3
Muscles	1.6	2.0	2.8	3.7	6.7
Oesophage	1.0	1.3	1.9	2.9	5.3
Ovaires	4.2	5.3	6.9	7.8	13
Pancréas	1.4	1.8	2.7	4.0	7.2
Moelle	1.4	1.8	2.6	3.3	5.6
Peau	0.85	1.0	1.6	2.3	4.3
Rate	1.2	1.6	2.4	3.6	6.6
Testicules	2.9	4.0	6.0	6.9	13
Thymus	1.0	1.3	1.9	2.9	5.3
Thyroïde	1.0	1.3	2.0	3.2	5.8
Utérus	7.9	9.5	13	13	22
Autres tissus	1.7	2.0	2.8	3.7	6.4
Dose effective (en µSv/MBq)	**4.9**	**6.2**	**8.2**	**9.0**	**16**

^{99m}TC-DTPA	**Fonction rénale anormale** **Dose absorbée par unité d'activité administrée (en µGy/MBq)**				
Organe	**Adulte**	**15 ans**	**10 ans**	**5 ans**	**1 an**
Surrénales	4.1	5.1	7.8	12	21
Paroi vésicale	22	27	40	58	110
Surfaces osseuses	4.4	5.3	7.9	12	21
Seins	3.0	3.0	4.3	6.9	13
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastique	3.8	5.0	7.9	11	20
Intestin grêle	4.7	5.6	8.6	13	23
Paroi côlon sup.	4.4	5.6	8.1	13	22
Paroi côlon inf.	4.7	6.2	9.6	14	25
Reins	7.9	9.6	14	20	34
Foie	3.8	4.6	7.1	11	19
Poumons	3.3	4.2	6.2	9.5	17
Ovaires	4.9	6.3	9.4	14	24
Pancréas	4.3	5.4	8.1	12	22
Moelle	5.2	6.3	9.0	13	22
Rate	4.0	4.8	7.2	11	20
Testicules	3.3	4.5	6.9	11	20
Thyroïde	2.5	4.3	6.8	11	19
Utérus	6.3	7.5	11	17	29
Autres tissus	3.3	4.0	6.1	9.4	17
Dose effective (en µSv/MBq)	**4.9**	**6.2**	**9.3**	**14**	**25**

Les doses de radiation délivrées à l'homme par l'administration d'aérosol de pentétate de technétium ^{99m}Tc (DTPA) sont les suivantes :

^{99m}Tc-DTPA	**Dose absorbée par unité d'activité administrée (en µGy/MBq)**				
Organe	**Adulte**	**15 ans**	**10 ans**	**5 ans**	**1 an**
Surrénales	2.1	2.9	4.4	6.7	12
Paroi vésicale	47	58	84	120	230
Surfaces osseuses	1.9	2.4	3.5	5.3	9.8
Seins	1.9	1.9	3.3	4.8	7.8
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastrique	1.7	2.2	3.5	5.1	8.9
Intestin grêle	2.1	2.6	4.1	6.3	11
Paroi côlon sup.	1.9	2.4	3.8	6.1	10
Paroi côlon inf.	3.2	4.2	6.3	8.8	15
Reins	4.1	5.1	7.2	1.1	19
Foie	1.9	2.5	3.7	5.5	9.7
Poumons	17	2.6	36	54	100
Ovaires	3.3	4.1	6.1	8.9	15
Pancréas	2.1	2.6	4.0	6.1	11
Moelle	2.7	3.4	4.7	6.2	9.6
Rate	1.9	2.4	3.6	5.6	9.9
Testicules	2.1	3.1	5.2	7.9	15
Thyroïde	0.99	1.7	2.7	4.4	7.8
Utérus	5.9	7.2	11	16	27
Autres tissus	1.8	2.2	3.2	4.9	8.6
Dose effective (en µSv/MBq)	**6.3**	**8.5**	**12**	**18**	**33**

Les doses de radiation absorbées, calculées selon la méthode MIRD, sont des valeurs moyennes qui se rapportent à un adulte bien portant comme référence. Des différences par rapport à la moyenne peuvent être dues à une variation de la cinétique d'élimination du complexe Tc-99m-DTPA.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients.

Grossesse et période de lactation ; administration par voie intrathécale.

Mise en garde et précautions

Il est recommandé de faire boire le patient et de le faire uriner régulièrement et le plus tôt possible après l’injection.

Toute administration de produits radiopharmaceutiques au patient est de la seule compétence du médecin spécialiste en médecine nucléaire. Des examens ne sont indiqués que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques encourus par l’exposition aux radiations. Ceci concerne surtout les enfants et les adolescents. Dans tous les cas, l’administration exige le respect scrupuleux des règles de radioprotection. Chez les femmes en âge de procréer, les examens à l’aide de préparations radiopharmaceutiques doivent avoir lieu dans la mesure du possible durant les 10 jours qui suivent le début des menstruations et une grossesse doit être exclue avant l’administration de la préparation.

Interactions

Jusqu’à ce jour, aucune interaction avec d’autres médicaments n’a été signalée. Or, par précaution, on évitera d’administrer d’autres substances simultanément ou dans un intervalle de temps rapproché, sauf si le but de l’examen exige de telles combinaisons.

Grossesse, allaitement

L’administration de Pentacis est absolument contre-indiquée dans la grossesse.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à la femme en âge de procréer, toute suspicion de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes peuvent être envisagées si elles n'altèrent pas la qualité diagnostique.

Pentacis ne doit pas être administré à la femme qui allaite.

Si l'administration d'un produit radioactif est indispensable, le lait sera tiré avant l'injection et conservé pour être utilisé ultérieurement. L'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures après l'injection et le lait produit pendant cette période doit être éliminé. L'allaitement peut être repris lorsque l'activité dans le lait ne risque pas d'entraîner une dose de radiation pour l'enfant supérieure à 1 mSv.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucun connu à ce jour. Il n'existe pas d'étude à ce sujet.

Effets indésirables

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité accompagnées de troubles cardiovasculaires passagers, de nausées et de vomissements peuvent se produire.

Surdosage

En cas d'administration d'une activité excessive de pentétate de technétium [^{99m}Tc], la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

Propriétés/Effets

ATC code: V09CA01

Propriétés pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques et aux activités utilisées pour les examens de diagnostic, le pentétate de technétium [^{99m}Tc] n'a aucune activité pharmacodynamique.

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse, le complexe Tc-99m-DTPA est uniformément distribué dans l'espace extracellulaire sans traverser la barriére hémato-encéphalique, puis il est éliminé rapidement et presque exclusivement par filtration glomérulaire.

Le complexe reste stable in vivo : une heure après l'injection par voie intraveineuse à l'homme, plus de 98% de la radioactivité urinaire se trouvent sous forme de chélate ; 80 à 90% de la radioactivité sanguine sous forme complexée, 5 à 10% associés aux protéines plasmatiques et moins de 3% sous forme d'ion pertechnétate TcO_4^-.

La courbe d'épuration sanguine en fonction du temps peut être décomposée en 3 exponentielles dont les périodes sont respectivement T1 = 12 minutes ; T2 = 93 minutes et T3 = 14,8 heures. La période T1 correspond à la dilution du complexe dans l'espace extra-cellulaire, T2 est attribuée à la filtration glomérulaire et T3 à l'association du complexe aux protéines plasmatiques ou à la libération des ions TcO_4^- de la molécule Tc-99m-DTPA.

La clairance urinaire du complexe TC-99m-DTPA est élevée puisque environ 90% de la radioactivité injectée est retrouvée dans les urines en 24 heures.

Il n'y a pas de rétention du produit dans les reins : La concentration maximale d'activité rénale est de 5 à 10% de la radiocativité administrée.

Données précliniques

La dose minimale létale du DTPA Na_3Ca administré par voie intraveineuse est de 113,4 mg/kg chez le lapin et supérieure à 180,9 mg/kg chez le chien.

Ces doses sont respectivement 900 et 1400 fois supérieures à la dose humaine lorsque le contenu d'un flacon est administré à un adulte de 70 kg étant donné que la dose maximale utilisée chez l'homme avec la trousse Pentacis est de 4,55 mg par patient, ce qui correspond à 0,065 mg/kg.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune connue. Toutefois, il convient d'éviter de mélanger le complexe de DTPA-^{99m}Tc avec d'autres médicaments, à moins que cela soit indispensable pour l'examen et que la stabilité du mélange soit documentée.

Stabilité

La trousse Pentacis ne doit pas être utilisée au-delà de la date de péremption indiquée sur la boîte ainsi que sur chaque flacon.

La durée de conservation du Kit est de douze mois à compter de la date de fabrication.

La préparation marqueé est stable pendant 4 heures à une temperature de 2-8°C.

Remarques concernant le stockage

La trousse PENTACIS doit être conservée à +2°C et +8°C.

Le produit marqué doit être conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C.

Remarques concernant la manipulation

- *Marquage*

La préparation et le marquage doivent être faits par un personnel spécialisé en prenant toutes les précautions nécessaires d'asepsie.

On effectue le marquage en routine pour une dose de 20 à 555 MBq par patient. Le contenu d'un flacon peut-être utilisé pour 1 à 5 examens.

Pour effectuer le marquage, seuls des éluats de générateurs enregistrés et autorisés en Suisse et conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne doivent être utilisés. Ces éluats doivent être plus particulièrement exempts de toute substance oxidante afin de ne pas compromettre le rendement du marquage.

- Placer l'un des flacons de la trousse dans une protection de plomb adéquate.
- Selon le taux d'activité mesuré au préalable, introduire dans le flacon à travers le bouchon 5 ml d'une solution injectable de pertechnétate Tc-99m de sodium en évitant toute entrée d'air. On n'utilise donc pas d'aiguille de prise d'air, l'activité ajoutée variant de 3,7 MBq à 2000 MBq.
- Equilibrer la pression dans le flacon en aspirant un volume égal de gaz protecteur à l'aide de la seringue.
- Mettre le produit lyophilisé en suspension en agitant le flacon doucement plusieurs fois et attendre 5 minutes.

Il est recommandé de ne pas dépasser 5 prélèvements par flacon.

- *Contrôle de qualité*

Méthode (Ph.Eur. Monographie 01/2008 :0642)Chromatographie sur couche mince

Material et réactifs

1. Feuilles à chromatographie

   2 feuilles en fibre de verre (2,5 x 20cm) A et B, recouvertes de gel de lilice et préalablement chauffées à 110°C pendant 10 minutes.

   Sur chaque feuille, tracer 2 fines lignes parallèles aux extrémitées, l'une appelée « ligne de dépôt » à 0,5cm, l'autre appelée « ligne de solvant » à 10cm de la « ligne de dépôt ».

2. Phases mobiles

   A : solution de chlorure de sodium à 0,9%

   B : méthyléthylcétone

3. Cuves à chromatographie

   2 cuves à chromatographie de verre (A et B), dont les dimensions sont en rapport avec celles des feuilles à utiliser, munies d'un couvercie assurant une fermeture étanche.

4. Divers

   Pinces, seringues, aiguilles, unité de comptage appropriée.

Procédure

1. Introduire respectivement dans les cuves à chromatographie A et B un volume de phases mobiles A et B tel que l'epaisseur de chaque couche soit de 0,3cm.
2. A l'aide d'une seringue munie d'une aiguille, déposer sur la « ligne de dépôt » de chacune des feuilles (A et B) une goutte de la préparation à examiner et laisser sécher à l'air.

3. A l’aide des pinces, introduire verticalement une feuille dans chacune des cuves à chromatographie, « ligne de dépôt » vers le bas. Fermer les cuves et laisser les solvants migrer jusqu’aux « lignes de solvant ».
4. A l’aide des pinces, retirer les feuilles et laisser sécher à l’air.
5. Déterminer la distribution de la radioactivité le long du chromatogramme à l’aide d’un détecteur approprié.
6. Calcul

   Avec la phase mobile A, les impuretés sous forme colloidale (technétium (^{99m}Tc) hydrolysé) restent à la « ligne de dépôt (Rf 0) alors que le pentétate de technétium (^{99m}Tc) et le technétium (^{99m}Tc) libre migrent jusqu’à la « ligne de solvant ».

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) hydrolysé :

$$\%\ \text{technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ hydrolysée} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 0}}{\text{Radioactivité totale de la feuille A}} \times 100$$

Avec la phase mobile B le technétium (^{99m}Tc) libre migre jusqu’à la « ligne de solvant » (Rf 1) alors que le pentétate de technétium (^{99m}Tc) et le technétium (^{99m}Tc) hydrolysé restent à la « ligne de dépôt ».

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) libre :

$$\%\ \text{technétium } (^{99m}\text{Tc}) \text{ libre} = \frac{\text{Radioactivité de la tache à Rf 1}}{\text{Radioactivité totale de la feuille B}} \times 100$$

Calculer le pourcentage de technétium (^{99m}Tc) lié (pureté radiochimique) de la façon suivante :

% de technétium (^{99m}Tc) lié = 100% - (% de technétium (^{99m}Tc) hydrolysé + % technétium (^{99m}Tc) libre)

7. La pureté radiochimique doit être au moins égale à 95%.

- *Spécifications de la solution de DTPA marqué*

Aspect :	limpide, incolore, apyrogène
pH :	4.0 à 6.5
Rendement du marquage :	≥ 95 %
Pertechnétate libre	≤ 5 %
Hydroxides de Tc-99m	≤ 5 %
Somme de pertechnétate libre et d'hydroxides de Tc-99m :	≤ 5 %

Le produit marqué est stable pendant 4 heures après la préparation à une temperature de 2-8°C. Maximum 5 prélèvements par flacon.

Remarque concernant la radioprotection

L'utilisation de substances radioactives est soumise à autorisation de l'Office fédéral de la santé publique.

Toutes les mesures doivent être prises pour éviter au patient et au personnel une exposition aux radiations inutiles.

Les prescriptions de l'ordonnance fédérale sur la radioprotection (utilisation des substances radioactives, élimination des déchets) doivent être respectées.

Numéro d'autorisation

42543 (Swissmedic)

Présentation

La trousse PENTACIS contient 5 flacons de 15 ml, en verre incolore, type I, de la Pharmacopée Européenne, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule en aluminium.

(A)

Fabricant

CIS bio international

F-91192 GIF-SUR-YVETTE

FRANCE

Titulaire de l'autorisation

CBI Medical Products Vertriebs GmbH, 6340 Baar

Mise à jour de l'information

Octobre 2008